



特許登録証明書

2000円	2000円
印紙	印紙
(税4,000)	(税4,000)

英 1974年9月30日第 42528/74号
 フラ 1975年1月16日第 1689/74号
 フランス 1975年1月24日第 7502307号

特許願 (II) (特許法第38条ただし書)

昭和40年9月30日

特許庁長官 竹内英雄殿

1. 発明の名称

カゴウク セイソウホウカウ
ジアリール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

住所 フランス國75011 パリ アベニュ ド ラ
レブリック 74

氏名 ピクトル・ラフォン

4. 特許出願人

住所 フランス國94700 メゾン-アルフォール

リュ・ジヨルジ・メデリク/

名称 ラボラトワール・エル・ラフォン

代表者 ルイ・ラフォン

国籍 フランス國

5. 代理人

住所 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号

霞山ビルディング7階 電話 (581) 2241番 (代理支店)

(5925) 氏名 井理士 杉 村 晓 秀 郵便番号

(ほか1名)

50 117347



⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 51-125228

⑫公開日 昭51. (1976) 11 1

⑬特願昭 50-117347

⑭出願日 昭50. (1975) 9. 30

審査請求 未請求 (全27頁)

序内整理番号	6771 43	7306 44
	7248 43	7306 44
	6664 43	7169 44
	6771 43	6855 44

⑮日本分類

16 C43/1	C07C 69/26
16 C47	C07C 69/67
16 C7	C07C 43/28
16 C72	C07C 73/06
16 E462	C07C 103/178
16 E431.1	C07C 123/00
16 E451.1	C07C 149/36
16 E462	C07C 149/40
30 G124.221	
30 G124.31	
30 G126.1	

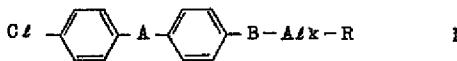
最終頁へつなぐ

明細書

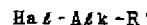
1. 発明の名称 ジアリール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

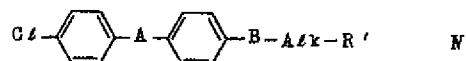
1. 次の一般式



(式中の A 及び B の一方は O, S, SO 又は SO₂ を示し他方は O を示し、 A_{lk} は直鎖又は分枝鎖状の C₁ ~ C₄ 炭化水素基、 R は COOH, エステル化した COOH 基、カルボキシルアミド基、 OH, O-SO₂CH₃, NH₂, NHR₁, NR₁R₂, NHZOH, NHZNR₁R₂, C(-NH)NH₂, C(-NH)NHOH 又は 2-4²-イミダゾリニルを示し、 Z は直鎖又は分枝鎖状の C₂ ~ C₄ 炭化水素基を示し、 R₁ 及び R₂ は夫々 C₁ ~ C₃ 位級アルキル基を示し又は R₁ 及び R₂ は両者が結合している窒素原子と共に 5 ~ 7 員の N - 複素環基 (これは置換されているものであつても良く、第 2 のヘテロ原子を有するものであつても良い) を示す) で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式



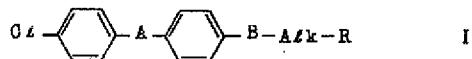
(式中の HaZ はハロゲンを示し、 A_{lk} は前述したと同じものを示し、 R' は COOC₂H₅, OH, NH₂, NHR₁, NR₁R₂, NHZNR₁R₂ 又は CN を示す) で表わされるハロゲン化合物と反応させて、次の一般式



(式中の A, B, A_{lk} 及び R' は前述したと同じものを示す) で表わされる化合物を製造し、所要に応じ、 (a) III 式で R' が COOC₂H₅ であるカルボキシレートを相応する酸 (R が COOH) に

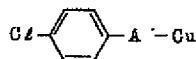
加水分解し、次いでこの酸を必要に応じてアミド又は他のエステルに転化する段階、(b) N式のR'がOHであるアルコールをメタンスルホニルクロリドとの反応により相応するメシレート (RがOSO₂CH₃)に転化する段階又は(c) N式でR'がCNであるシアノ化物をアルコールの存在下でNH₃、NH₂OH又はH₂NCH₂CH₂NH₂と反応させてRがC(:NH)NH₂、C(:NH)NHOH又は2-*A²*-イミダゾリニルであるアミジン化合物を製造する段階で処理することを特徴とするジアリール化合物の製造方法。

2. 次の一般式

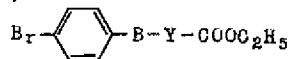


(式中のA'及びBの一方はO、S、SO又はSO₂を示し他方はOを示し、AZkは直鎖又は分枝鎖状のC₁~C₄炭化水素基、RはCOOH、エステル化したCOOH基、カルボキシルアミド基、OH、O-SO₂CH₃、NH₂、NHR₁、NR₁R₂、NHZOH、NHZNR₁R₂、C(-NH)NH₂、C(-NH)NHOH又は2-

特開昭51-125228(2)
A²-イミダゾリニルを示し、Zは直鎖又は分枝鎖状のO₂~C₄炭化水素基を示し、R₁及びR₂は夫々C₁~C₃低級アルキル基を示し又はR₁及びR₂は両者が結合している窒素原子と共に5~7員のN-複素環基(これは置換されているものであつても良く、第2のヘテロ原子を有するものであつても良い)を示す)で表わされる酸素及び硫黄を含有するジアリール化合物及びその塩付加塩(Rが塩基性基の場合)又はその塩基付加塩(RがCOOHの場合)を製造するにあたり、次の一般式

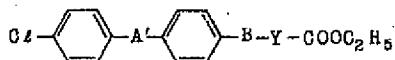


(式中のA'はO又はSを示す)で表わされる銅塩を、次の一般式



(式中のBはOを示し又はBはAがOの場合KはSを示し、YはCH₂CH(CH₃)又はC(CH₃)₂を示す)で表わされる奥素化合物と反応させ

て、次の一般式



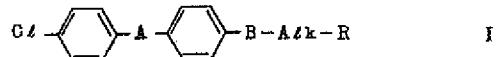
(式中のA', B, Yは前述したと同じものを示す)で表わされるエステルを得、このエステルを加水分解して相應する酸を得、次いで必要な場合は、前記酸を相應するアルコールに還元し、このアルコールをOH₃OSO₂Clとの反応によりメシレートに転化し又は転化しない段階と、前記酸をエステル化してエステルを得る段階と、前記酸をアミド化してアミドを得る段階と、前記酸をアミンに還元し又は還元しない段階と、スルフィド原子をH₂O₂を用いてスルフィニル基又はスルホニル基に酸化する段階との4段階の何れか1段階又は少くとも2段階以上の段階を行なうことを特徴とするジアリール化合物の製造方法。

3. 発明の詳細を説明

本発明はイオウ及び酸素を含有するジアリール化合物及びその製造方法並びにその治療上の利

用に関するものである。

本発明は次の一般式



(式中のA'及びBの一方はO、S、SO又はSO₂を示し、AZkは直鎖又は分枝鎖状のC₁~C₄炭化水素基を示し、RはCOOH、エステル化したCOOH基、カルボキシルアミド基、OH、O-SO₂CH₃、NH₂、NHR₁、NR₁R₂、NHZOH、NHZNR₁R₂、C(-NH)NH₂、C(-NH)NHOH又は2-*A²*-イミダゾリニル基を示し、Zは直鎖又は分枝鎖状のC₂~C₄炭化水素基を示し、R₁及びR₂は夫々C₁~C₃低級アルキル基を示すか或いは両者が結合している窒素原子と共に5~7員のN-複素環基(これは例えばO又はNの如き第2のヘテロ原子を有することができ、また置換したものであつても良い)を示す)で表わされるイオウ及び酸素を含有するジアリール化合物を提供し、RがCOOHの場合には塩基とのその付加塩を提供し、RがC(-NH)NH₂、C(-NH)NHOH又は2-*A²*-イミダゾリニルで

あるかアミン基を有する場合には酸とのその付加塩を提供する。

以下本発明で「アミジン」と称するは、 $\text{C}(-\text{NH})\text{NH}_2$ 基のみならずアミドオキシム基 $\text{C}(-\text{NH})\text{NHOH}$ 及び環状アミジン基例えは $2-\beta\text{-イミダゾリニル基}$ を包含するものとする。

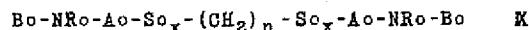
アルキル基は例えは CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ である。

Z は例えは CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ である。

「エステル化した COOR 基」と称するはすべての COOX 基を意味するものとする。但し X はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルの如き $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 低級アルキル基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ 基 (NR_1R_2 は上述したと同じものを示す) 又は英國特許第 1307227 号明細書に記載されている如きビス-((S -オキシアルキル)チオ)-アルカンのエステル化反応から生成するエステル基を示す。

I 式の酸 ($\text{R}-\text{COOH}$) の酸付加塩は例えは、先ず

通常の有機塩基との塩があり、第 2 図には 1975 年 1 月 24 日出版のフランス特許出願第 75/02307 号に記載された次の一般式



(式中の Bo は $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ オキシアルキル基又は $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ ジオキシアルキル基を示し、 Ao は $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキレン基を示し、 Ro は H 、アルキル、アシル又は Bo を示し、 x は 0, 1 又は 2 を示す) で表わされるビス-((N -オキシアルキル)アミノ-アルキルチオ)-アルカンとの塩がある。

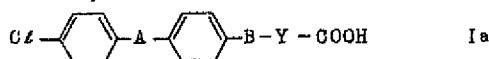
「カルボキシルアミド基」と称するは、 CONH_2 , CONHR_1 , CONR_1R_2 , CONHZOH 及び $\text{CONHZNR}_1\text{R}_2$ を意味するものとする。但し、 R_1 , R_2 及び Z は上述したと同じものを示す。或いは「カルボキシルアミド基」は前述の X 式のアミンと、酸クロリドの形の I 式の酸 ($\text{R}-\text{COOH}$) との縮合により生成するアミドを意味する。

N -複素環基 NR_1R_2 としては例えは、モルヒノ、ピロリジノ、ピペリジノ、4-メチル-ピペリジノ、4-メチル-ピペラジノ、4-p-クロ

ルフェニル-ピペラジノ及びアゼビノ基類がある。特に好適な NR_1R_2 基はジメチルアミノ基とジエチルアミノ基である。

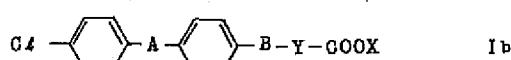
本発明の目的化合物中で特に好ましい化合物は、

a) 次の一式



(式中の A は O , S , SO 又は SO_2 を示し、 B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 Y は CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ を示す) で表わされる酸であり、また、この酸と有機塩基特に上記 X 式のビス-((N -オキシアルキル)アミノ-アルキルチオ)-アルカンとの反応により得られる付加塩であり、

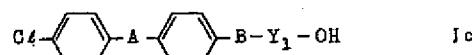
b) 次の一式



(式中の A は O , S , SO 又は SO_2 , B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 Y は CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ を示し、 X_1 は

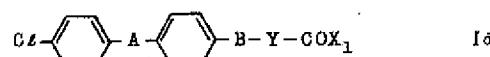
じものを示す) で表わされるエステルであり、また、X がアミン基を有する場合にはこれ等のエステルと酸との付加塩であり、

c) 次の一式



(式中の A は O , S , SO 又は SO_2 を示し、 B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 Y_1 は CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ を示す) で表わされるアルコールであり、また、これ等のアルコールの OH 基を $\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基に転化して得られる誘導体であり、

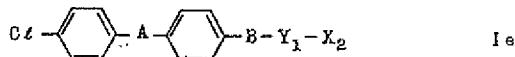
d) 次の一式



(式中の A は O , S , SO 又は SO_2 を示し、 B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、 Y は CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ を示し、 X_1 は NH_2 , $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 又は

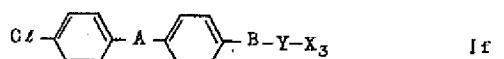
'NHCH₂CH₂N(C₂H₅)₂を示す)で表わされるアミド類及びそれ等の付加塩であり、

a) 次の一式



(式中のAはO, S, SO又はSO₂を示し、BはOを示し又はBはAがOを示す場合にはSを示し、Y₁はCH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂, C(CH₃)₂CH₂, CH₂CH(CH₃)又はCH₂C(CH₃)₂を示し、X₂はNH₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH(CH₃)CH₂OH, NH(CH₃)₂CH₂OH, NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, NHCH₂CH₂N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂又はNHCH(CH₃)₂を示す)で表わされるアミン類及びその付加塩であり、

b) 次の一式



(式中のAはO, S, SO又はSO₂を示し、BはOを示し又はBはAがOを示す場合にはSを示し、YはCH₂, CH(CH₃)又はC(CH₃)₂を示し、X₃は-C(-NH)NH₂, C(-NH)NHOH又は2-*A*²-イミダゾリ

然る後必要ならば、

- a) N式でR'がCOOC₂H₅であるカルボキシレートを加水分解により相応する酸誘導体(I式でRがCOOH)に転化し、然る後この酸誘導体を適当ならばアミド化又はエステル化してアミドと他のエステルを得る。
- b) N式でR'がOHであるアルコールをメタヌスルホニルクロリドと反応させて、相応するメシレート誘導体(I式でRがO-SO₂CH₃)に転化する。
- c) N式でR'がCNであるシアノ誘導体をアルコールの存在下でNH₃, NH₂OH又はH₂NCH₂CH₂NH₂と反応させて、相応する「アミジン」誘導体(I式でRがC(-NH)NH₂, C(-NH)NHOH又は2-*A*²-イミダゾリニル)に転化する。

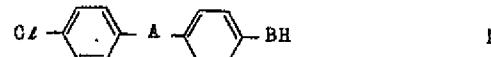
II + IIIの反応を行なう為には、R'がCOOC₂H₅であればIII式でHalがBrである臭素誘導体を用いると共に好適である。さらR'がON, OH又はアミノである場合にはIII式でHalが塩素又は臭素である塩素又は臭素誘導体を使用することができ、この場合には塩素誘導体は概して臭素誘導体より優

特開昭51-125228(4)
ニルを示す)で表わされるアミジン類及びその付加塩である。

I式の化合物は下記の2方法及び適当なその変形方法により製造することができる。

方法 A

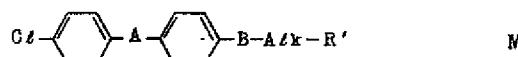
次の二式



(式中のA及びBは上述したと同じものを示す)で表わされるジフェニル誘導体を、次の二式



(式中のHalは臭素原子又は塩素原子を示し、Azkは上述したと同じものを示し、R'はCOOC₂H₅, OH, NH₂, NHR₁, NR₁R₂, NHZOH, NHZNR₁R₂又はCNを示す)で表わされるハロゲン誘導体とを反応させて、次の二式



(式中のA, B, Azk及びR'は前述したと同じものを示す)で表わされる化合物を製造する。

れた収率を与える。

方法 A の変形としては例えば次記の場合がある。

相応するアミドの還元によるアミンの製造。

アルコール又はアルコールのメシレート(RがO-SOCH₃)からのアミンの製造。

R'がCOOC₂H₅であるIV式の化合物のエステル交換反応による他のエステルの製造。

アミンと、R'がCOOC₂H₅であるIV式のエステルとの反応によるアミドの製造。

R'がカルボキサミドであるIII式のプロムアルキルアミドと、III式のジフェニル誘導体との反応によるアミドの直接製造。

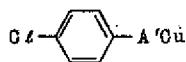
RがCOOHである相応する酸の還元によるアルコールの製造。

AがSであるスルフィド基を酢酸の存在下でH₂O₂により酸化して、AがSO₂であるスルホニル基に酸化すること。この酸化は既知の方法で行なうことができる。この目的の為には少くとも1/10容積以上の強度の濃過酸化水素(即ち少くとも33重量%以上の過酸化水素を含有する水)を用いて、反応

を 60°C 以下で行なつてスルフィニル誘導体を得、反応を 55°C 以上 (55°C ～ 100°C) の温度で行なつてスルホニル誘導体を得ることが推奨される。 H_2O_2 を用いる酸化は方法 A のどの段階でも行なうことができる。

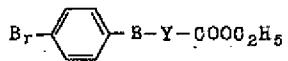
方法 B

方法 A より簡かに一般的でない方法 B は、次の一般式



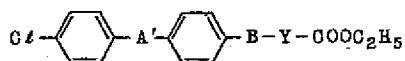
V

(式中の A は O 又は S を示す) で表わされる第一銅塩を、次の一般式



VI

(式中の B は O を示し又は B は A' が O であれば S を示すことができ、Y は CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{O}(\text{CH}_3)_2$ を示す) で表わされる異業誘導体と反応させて、次の一般式



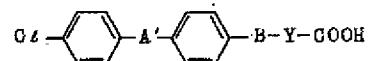
VII

加塩は、既知の方法例えばこの遊離塩基と無機若しくは有機の酸との反応により得られる。使用できる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸、汎化水素酸、硫酸、ギ酸、マレイニ酸、フマル酸、シユウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、メタシスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、アセチルサリチル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタミン酸及びアスバルチン酸を特に挙げることができる。

本発明の目的化合物の若干のものは次の第 1 表に示した。

本発明により製造される目的化合物は、循環系病気特に心臓血管の疾患の治療に有用である。これ等の化合物の或るものは脂質低下 (hypo-lipidaemic) 剤及びコレステロール低下 (hypo-cholesterolaemic) 剤であり、或るものは血小板抗凝集剤であり、或るものは同時に脂質低下剤兼コレステロール低下剤兼血小板抗凝集剤であり、これ等の全化合物が有する性質は循環系病気特に心臓血管の疾患に対する有益な治療的作用である。

特開昭51-125228(5)
(式中の A' , B, Y は前述したと同じものを示す)
で表わされるエステルを得、このエステルを加水分解して次の一般式



VIII

で表わされる相応する酸を得る。

然る後此式の酸を、適當ならば、下記諸反応に従つて反応させる。

還元して相応するアルコールとし、このアルコールを必要ならば $\text{Cl}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ で処理して相応するメシレートを得る。

エステル化して他のエステルを得る。

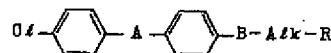
アミド化してアミドとし、このアミドを必要ならば還元して相応するアミンを得る。

適當ならば、 A' 又は B が S であるスルフィド基を上述した如く H_2O_2 により酸化して、スルフィニル基 SO とスルホニル基 SO_2 とする。

方法 B の変形としては例えば VII 式のエステルのアミド化又はエステル交換反応がある。

I 式の塩基から製造することができる酸との付

本発明は I 式の化合物の少くとも 1 種以上をそのまま、又は薬理学的に許容される賦形剤と組合せた非毒性付加塩として、含有する治療剤をもその目的に含む。



例	コード番号	A	B	Alk	R	融点 °C
1	-	S	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	50
2(a)	CRL 40238	S	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	148
3	CRL 40239	SO_2	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	COOH	135
4	-	S	O	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	COOC_2H_5	(c)
5	CRL 40246	S	O	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	COOH	148
6	CRL 40248	SO_2	O	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	COOH	178
7	CRL 40251	S	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	66
8(b)	CRL 40253	S	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OS}(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{O}$	(c)
9	-	O	S	CH_2	COOC_2H_5	(c)
10	CRL 40271	O	S	CH_2	COOH	87
11	CRL 40272	O	S	CH_2	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	98
12	CRL 40274	O	S	CH_2CH_2	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	67-68
13	-	O	S	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	COOC_2H_5	(c)
14	CRL 40275	O	S	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	COOH	131-132
15	CRL 40276	O	S	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	OH	(c)
16	CRL 40278	O	S	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	< 50

注

(a): 例1のものの塩酸塩

(b): ジエステル即ち 3, 14-ジチア-1, 16-ヘキサデシル ジ-[4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチレート]

(c): 油状物

第 1 表 (続)

例	コード番号	A	B	Alk	R	融点 °C
17	CRL 40201	S	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	COOH	148-148
18	CRL 40202	SO_2	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	COOH	140-142
19	CRL 40333	O	O	CH_2	COOH	162
20	CRL 40299	O	O	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	COOH	121
21	CRL 40308	O	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	COOH	131
22	CRL 40281	O	S	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	COOH	103
23	CRL 40293	O	O	CH_2CH_2	OH	78
24	CRL 40310	O	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	OH	(c)
25	CRL 40312	O	O	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$	85
26	CRL 40282	O	S	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	OH	(c)
27	CRL 40300	O	O	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	OH	< 50
28	CRL 40332	O	O	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	OH	56

注

(c): 油状物

例	コード番号	A	B	A+B	R	融点 °C
29(a)	CRL 40317	0	0	CH ₂ CH ₂	NH ₂	215
50	-	0	0	CH ₂ CH ₂	O-SO ₂ CH ₃	68
31(d)	CRL 40295	0	0	CH ₂ CH ₂	NHCH ₂ CH ₂ OH	141 (e)
32(d)	CRL 40330	0	0	CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	119
33(d)	CRL 40311	0	0	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHCH ₂ CH ₂ OH	133
34	-	0	0	CH(CH ₃)CH ₂	O-SO ₂ CH ₃	< 50
35(d)	CRL 40301	0	0	CH(CH ₃)CH ₂	NHCH ₂ CH ₂ OH	145
36(d)	CRL 40302	0	0	CH(CH ₃)CH ₂	NH(C ₂ H ₅) ₂ CH ₂ OH	125
37	CRL 40283	0	S	CH(CH ₃)CH ₂	NHCH ₂ CH ₂ OH	(c)
38	CRL 40309	0	0	C(CH ₃) ₂	CONHCH ₂ CH ₂ OH	77
39(d)	CRL 40334	0	0	CH ₂	CONHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	120
40(d)	CRL 40337	0	0	CH ₂	O(-NH)NHOH	148 (f)
41(d)	CRL 40358	0	0	CH ₂	O(-NH)NH ₂	166
42(d)	CRL 40322	0	0	CH ₂	2- <i>d</i> ² -イミダゾリニル	166 (g)
12ビス(d)	-	0	S	CH ₂ OH ₂	OH	61

注 (a) : 油状物

(g) : 逆離塩基は 117 °C で融解

(d) : 塩酸塩

(b) : 例 12 IC 中間体として記述

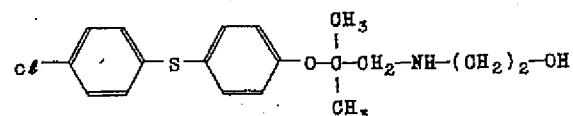
(e) : 逆離塩基は 98 °C で融解

(f) : 逆離塩基は 99 °C で融解

本発明を次に例につきさらに詳細に説明する。これ等の例においては、本発明に用いる出発物質として用い得るⅣ式、Ⅴ式及びⅥ式の化合物の合成をも説明した。さらに、これ等の例に記したラセミ化合物の (+) 同性体と (-) 同性体とは、既知方法で単離することができる。

例 1

N-オキシエチル-4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチルアミン (別名 N-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピルアミン)。



75 mL のベンゼン中に 1839 (0.050 モル) の N-オキシエチル-4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチルアミド (例 7 に後述する如くして製造) を溶解した溶液に還流下で、2.5 mL のベンゼン中に 21.64 (0.075 モル) のナトリウム-ビス-(2-メトキシエトキシ)水素化アルミニウムを溶解した溶液を 30 分間で注入した。還流を 1.5 時間維持した後、冷却しながら 4 N の苛性ソーダ溶液 100 mL を用いて加水分解した。有機相を傾搾し、水洗し、希薄塩酸を用いて抽出し、

濃厚苛性ソーダ溶液によつて水性相をアルカリ化した後、104 g の橙色の生成物を得た。

瞬間的融点（ケフラー法による。以下同。）-50°C

例 2

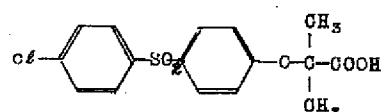
N-オキシエチル-4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソブチルアミンの塩酸塩（コード番号 CRL 40238）。

例 1 の遊離塩基 10 g を酢酸エチル中で処理した。酢酸エチルとエタノールが 1 : 3 の混合液からの再晶出による析出によつて精製した後、水に不溶性の僅かにベージュ色の粉末 8 g を得た。

瞬間的融点 -148°C

例 3

4-(4-クロルフェニルスルホニル)-フェノキシ-イソ酪酸（別名 2-(4-(4-クロルフェニルスルホニル)フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号 CRL 40239）。

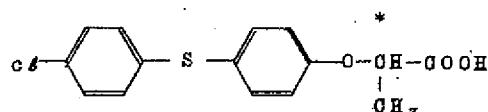


ノキシ)-プロピオン酸エチルと 1.6 g (0.054 モル) の第一級 p-クロルフェニルチオレートとを 100 ml のキノリン及び 10 ml の無水ビリジンに溶解した混合物を、約 170°C で 4 時間加熱した。然る後反応混合物を 175 g の水と 58 ml の濃塩酸の上に注いだ。一夜かき混ぜた後、混合物をジエチルエーテルを用いて抽出し、次いでこれを希薄塩酸、水の順序で順次に洗浄し、溶液の蒸発後 167.5 g の橙色の油状物を得た。

収率 約 100%

例 4

(±)-2-(4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸（コード番号 CRL 40246）



167.9 (約 0.05 モル) の前述のエステルと 8 g (0.075 モル) の苛性ソーダ粒とを 50 ml のエタノ

特開昭51-125228(8)

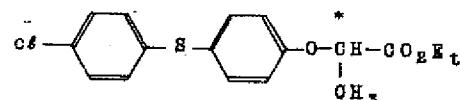
/475 g (0.033 モル) の p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソ酪酸（コード番号 CRL 40201）と 120 容積強度の過酸化水素 10 ml (0.100 モル) とを 50 ml の酢酸に溶解した溶液を 55 ~ 70°C で 3 時間加熱した。然る後、大部分の溶液を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水洗した。溶液の蒸発後残留油を石油エーテル中で固体化し、沪別後水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 107 g を得た。

瞬間的融点 -135°C

収率 91%

例 5

(±)-2-(4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸エチル



136.5 g (0.050 モル) の (±)-2-(4-プロムフェ

ノキシ)-プロピオン酸エチルと 1.6 g (0.054 モル) の第一級 p-クロルフェニルチオレートとを 100 ml のキノリン及び 10 ml の無水ビリジンに溶解した混合物を、約 170°C で 4 時間加熱した。然る後反応混合物を 175 g の水と 58 ml の濃塩酸の上に注いだ。一夜かき混ぜた後、混合物をジエチルエーテルを用いて抽出し、次いでこれを希薄塩酸、水の順序で順次に洗浄し、溶液の蒸発後 167.5 g の橙色の油状物を得た。この粉末 8 g を晶出により精製し、ジイソプロピルエーテル中で木炭を用いて処理した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 5.2 g を得た。

瞬間的融点 -145°C

例 6

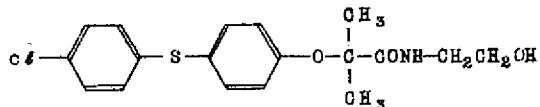
コード番号 CRL 40246 のもの。

例 5 に記したようにして H2O2 を用いて、例 6 に記したコード番号 CRL 40246 の酸を酸化することにより、(±)-2-(4-(4-クロルフェニルスルホニル)-フェノキシ)-プロピオン酸を得た。

瞬間的融点 -175°C

• 例 7

N - オキシエチル - 4 - (4 - クロルフェニル
チオ - フエノキシ - イソブチルアミド (別名 N -
オキシエチル - 2 - [4 - (4 - クロルフェニルチオ -
- フエノキシ) - 2 - メチル - 3 - プロピオンア
ミド。コード番号 GRL 40231)。



a) $p - (p - \text{クロルフェニルチオ}) - \text{フェノキシ} - \text{イソブチロイルクロリド}$

15 g (0.0463モル) の p-(p-クロルフェニルチオ)-フェノキシ-イソ酇酸 (コード番号 CRL#0201) と 167.5 ml (0.232モル) の塩化チオニルとの混合物を、攪拌温度で 10 分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出した後、木炭の存在下で溶液を沪過し、溶媒を蒸発させ、16 g の橙色の油状物を得た。

收率 - 约 100%

a) p - (p - クロルフェニルチオ) - ラエノキシ -
イソブチロイル クロリド

15 g (0.0465モル) の p -（ p -クロルフェニルチオ）-フェノキシ-イソ酪酸（コード番号 ORL40201）と 167.5 mg (0.2332モル) の 塩化チオニルとの混合物を、還流温度で 10 分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出した後、溶液をカーボンプラックの存在下で済過し、溶液を蒸発させて、44.9 g の無色の油状物を得た。

收率 = 约 10.0%

h1>GRU03510500

13.9 (0.038モル) の前述の酸クロリドを25mlのベンゼンに溶解した溶液を、3.9 (0.017モル) のビス-1,10-(2-オキシ-エチルチオ)-デカンを加え、ベンゼンと3.9 (0.038モル) のピリジンに懸濁した20~55°Cの懸濁液には分間で注入した。反応体を常温で一夜接触したまま放置した後、反応混合物を希薄塩酸を用いて洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、薄葉を蒸発させた後、12.5gの褐色の油状物を得た。この油

特開昭51-125228(9)
b) コード番号 CRL40251 のもの。

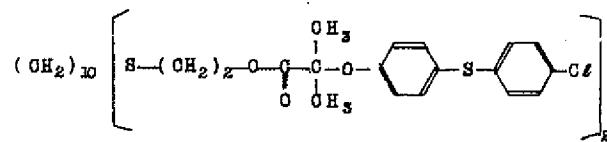
前述の様クロリド16g (0.40モル) を25mlの
ベンゼンに溶解した溶液を、13.4g (0.220モル)
の2-アミノ-エタノールを30mlのベンゼンに溶
解した溶液で0~5℃のものに、15分間で注入し
た。反応混合物を還流温度で2時間加熱し、減圧
下で蒸発乾固した。残留物を酢酸エチル中に溶解
し、順次洗浄した。次いでこれを水、希薄塩酸、炭酸カリウム溶
媒の蒸発後に得た油状物をダイソブロビルエーテ
ル中に洗浄するとにより精製し、水に不溶性の
粉末1.06gを得た。

熔點的數值 = -64°C

收率 - 6.2%

例 8

3,14 - ジチオ - 1,16 - ヘキサデシルジ - (4 -
(4 - クロルフェニルチオ) - フエノキシ - イソ
ブチレート) (コード番号 ORL # 0253) 。



状物をジエチルエーテルに溶解し、炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し次いで希薄苛性ソーダ溶液で洗浄した後、水に不溶性の橙色油状物 / 5554 を得た。

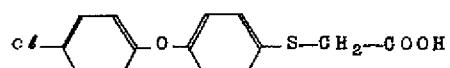
經典 - 945

例 9

4-ブロム酢酸エチルと *p*-(*p*-クロル-*p*-エノキシ)-チオフェノールとを後述の例 13 の方法により反応させて、油状の 4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ-酢酸エチルを得た。

例 19

4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ
難燃(コード番号 CBL40221).



例 9 の生成物を後述の例 14 の方法により加水分解して、4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ酫酸を得る。

睡眠的臨界 = 57°C

例 11

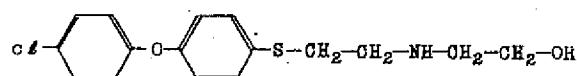
N - オキシエチル - 4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオアセトアミド (コード番号 CRL 40272)。

例 10 の酸を例 8 に記した方法により 2 - アミノ - エタノールとアミド化反応を生じさせることにより、コード番号 CRL 40272 の化合物を得た。

瞬間的融点 - 98°C

例 12

N - オキシエチル - 2 - (4 - (4 - クロルフェニル) フエニルチオ) - エチルアミン (コード番号 CRL 40274)。



a) 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) フエニルチオ] - エタノール (例 12 同)。

6859 (0.029 モル) の 4 - (4 - クロルフェノキシ) - チオエタノールと 2559 (0.032 モル) の 2 - クロルエタノールとを 25ml のエタノールに

6759 の白色粉末を得た。

瞬間的融点 - 59°C

収率 - 97.2%

例 CRL 40274 のもの

679 (0.0224 モル) の前述の生成物と 6859 (0.112 モル) の 2 - アミノ - エタノールとの混合物を、30 分間で緩慢に 170°C に加熱した。然る後反応混合物をクロロホルム中に取出し、このクロロホルム溶液を水、希薄苛性ソーダ溶液及び水の順で順次洗浄した。乾燥し、溶媒を蒸発させた後、7.059 の晶出性油状物を得た。この生成物 689 をジソプロピルエーテルから 2 回順次に晶出させて精製し、水に不溶性の 469 の白色粉末を得た。

瞬間的融点 - 67 ~ 68°C

0 度階の収率 - 70%

例 13

4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオ - イソ酪酸エチル (別名 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオ] - 2 - メチル - ノロビオン酸)

特開昭51-125228(10)

溶解した約 - 40°C の溶液中に、3 ml (0.030 モル) の 10% - 苛性ソーダ溶液を 10 分間で注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で駆逐した。残留物をジエチルエーテルに溶解した後、得たる有機相を希薄水酸化ナトリウム溶液と水で順次洗浄し、次いで水とエタノールを蒸発させて 694 のピンク色の芳香性粉末を得た。この粉末をシクロヘキサンからの晶出により精製して、469 の薄いピンク色の粉末を得た。

瞬間的融点 - 61°C

収率 - 87.2%

b) (4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオ) - 2 - クロルエタン

659 (0.0232 モル) の前述の生成物を 15 ml のベンゼンに溶解した溶液に、2 ml (0.0278 モル) の塩化チオニルを 5 分間で注入し、次いでこの混合物を還流沸騰度で 1 時間加熱した。次いで反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテルに溶解した。得たる有機相を水と炭酸カリウム溶液で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、木炭で処理した後、溶媒を蒸発させて、

ロビオン酸エチル)。

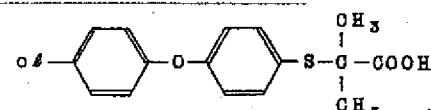
109 (0.0422 モル) の p - (p - クロルフェノキシ) - チオエタノールと 19 (0.0422 モル) のチトリウムを約 10ml の無水エタノールに溶解した溶液に、9.059 (0.0464 モル) の 2 - プロミソル酸エチルを約 60°C で 15 分で注入した。混合物を常温で 1 時間かき混ぜ、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、澄明な淡黄色の油状物 1429 を得た。

収率 - 96%

例 14

4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオ - イソ酪酸 (別名 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオ] - 2 - メチル - ノロビオン酸)

コード番号 CRL 40275)。



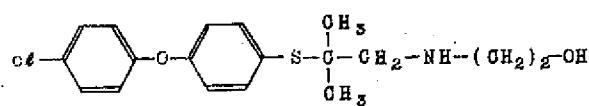
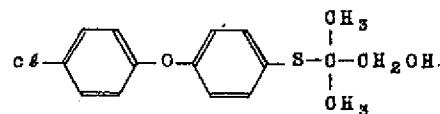
例 13 のエステル 14 g (0.04モル)と水酸化カリウム粒 33.6 g (0.06モル)とを 20 ml の水と 4 ml のエタノールに溶解した溶液を、還流温度に 1 時間加熱した。エタノールを減圧下で蒸発させ、残留物を 4 ml の水で洗浄した。溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物をジエチルエーテルを用いて抽出した。かくて得た有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸で酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末 10 g を単離した。

瞬間的融点 - 131 ~ 132°C

収率 - 77.5%

例 15

4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ-イソブタノール(別名 2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-1-プロパンオール。(コード番号 CRL 40276)。



8.9 (0.0259モル)の p-(p-クロルフェノキシ)フェニルチオ-イソブタノール(コード番号 CRL 40276)を 30 ml の無水ベンゼンと 0.5 ml の無水ビリジンに溶解した溶液中に、2.25 ml (0.0311モル)の塩化チオニルを 5 分間で注入した。この混合物を 30 分間還流温度に加熱し、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、透明な橙黄色の油状物の形の 4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ-イソブチルクロリド 8.05 g を得た。

収率 - 95.2%

前述の生成物 8.9 (0.024モル)と 2-アミノエタール 2.35 g (0.020モル)との混合物を、30 分間で漸次 170°C に加熱した。反応混合物をジエチルエーテル中に取出し、これを水洗した。有機

特開昭51-125228(11)

9.9 (0.0279モル)の p-(p-クロルフェノキシ)-フェニルチオ-イソ酸(コード番号 CRL 40275)を 7.5 ml のジエチルエーテルと 2.5 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、2.49 (0.0617モル)の水酸化リチウムアルミニウムを 20 ml のジエチルエーテルに懸濁した懸濁液に 30 分で注入し、次いで混合物を還流温度で 1 時間かき混ぜた。過剰の水酸化リチウムアルミニウムを酢酸エチルを用いて中性化し、生成物を冷却しながら希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。得たる有機相を水と希薄苛性ソーダ溶液とで順次洗浄した後、乾燥し、溶液を蒸発させて、透明な淡黄色の油状物 6.9 g を得た。

収率 - 約 100%

例 16

4-オキシエチル-4-(4-クロルフェノキシ)フェニルチオ-イソブチルアミン(別名 4-オキシエチル-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)-2-メチル-1-プロピルアミン。コード番号 CRL 40279)。

相を希薄塩酸溶液を用いて抽出し、次いでアルカリ性として 6.5 g の淡黄色の油状物を抽出した。この物は水に不溶性で、冷却すると結晶化した。

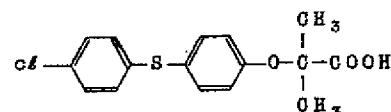
融点 < 8°C

収率 - 81.5%

全体的収率 - 77.5%

例 17

4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシイソ酸(別名 2-(4-(4-クロルフェニルチオ)-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号 CRL 40201)。



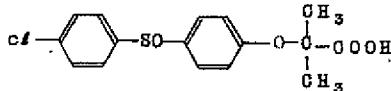
23.8 g (0.113モル)の 4-クロルフェニルチオールの第 1 錫塩 (p-Cl-C6H4-S-Cu) を、2.87 g (0.01モル)の 4-プロムフェノキシ-イソ酸エチルを 7.5 ml のキノリンと 2.5 ml のビリジンに溶解した溶液に添加した。この混合物をかき混ぜながら 3 時間 170°C に加熱した。この溶液を 80 ml の濃

HClを含有する氷中に注入し、混合物を1時間かき混ぜ、酢酸エチルを用いて抽出し、抽出物を水洗し、次いで希薄重炭酸塩溶液を用いて洗浄し、乾燥し、酢酸エチルを減圧下で駆逐した。かくて得た油状物を120mlのエタノールに溶解し、1時間還流温度で69(0.15モル)のNaOH粒を75mlの水に溶解した溶液を用いて処理した。エタノールを減圧下で蒸発させ、200mlの水を残留物に添加し、濃塩酸を用いて上述の酸を析出させた。これを沪別し、水洗し、乾燥し、ジイソプロピルエーテルから再晶出させ、コード番号CRL 40202の酸を収率56%で得た。

融点-146～148°C

例 18

4-(4-クロルフェニルスルフィニル)-4-エノキシイソ酸(別名2-(4-(4-クロルフェニルスルフィニル)-4-エノキシ)-2-メチル-ブロピオン酸。コード番号CRL 40202)。



リ除去し、沪液を減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を希薄苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して水に不溶性の淡黄色の油状物37.2gを得た。

収率-99.5%

13mmHgの圧力下の沸点-95°C

b) p-(p-クロルフェノキシ)-アニソール

67g(0.520モル)のp-クロルフェノールと22.5g(0.520モル)のKOH粒との混合物を、約5mmHgの圧力下で100°Cに2時間加熱した。然る後117g(0.625モル)のp-ブロムアニソールと1/4の銅粉を添加し、次いで混合物を約220～230°Cで5時間加熱した。冷却した反応混合物をジエチルエーテル中に取出し、無機塩類を沪過にエリ除去了した後、沪液をH-苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄した。溶媒を減圧下で駆逐し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、133gの橙色の油状物を得た。この油状物を減圧蒸留により精製して、水に不溶性の白色結晶物70gを得た。

5mlの酢酸中に溶解した45g(0.02モル)の4-(4-クロルフェニルチオ)-4-エノキシイソ酸を110倍濃度の過酸化水素2ml(0.02モル)を用いて酸化した。混合物を60°Cで1時間加熱し、減圧下で蒸発乾固し、残留物をジイソプロピルエーテル中に取出し、沪別し、酢酸エチルから再晶出させて、コード番号CRL 40202の酸を収率86%で得た。

融点-140～142°C

例 19

4-(4-クロルフェノキシ)-4-エノキシ酢酸(コード番号CRL 40333)



a) p-ブロムアニソール

34.4g(0.20モル)のp-ブロムフェノールと27.5g(0.20モル)の炭酸カリウムとを150mlのアセトンに溶解した還流下の還流液中に、25g(0.20モル)の硫酸ジメチルを5分で注入した。還流をさらに1時間維持し、無機塩類を沪過によ

り除去し、沪液を減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル溶液を希薄苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して水に不溶性の淡黄色の油状物37.2gを得た。

収率-57.3%

c) p-(p-クロルフェノキシ)-エノール

69g(0.294モル)の前述の生成物と同量強度の臭化水素酸26.5mlとを63.0mlの酢酸に溶解した溶液を、還流温度に2時間加熱した後、減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水と重炭酸カリウム溶液を用いて順次洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相の溶媒を蒸発した後、64.7gの淡ベージュ色の粉末を得た。この粉末をシクロヘキサンから晶出により精製し、水に不溶性の白色結晶状粉末60.5gを得た。

瞬間的融点-82°C

圧力0.4mmHgの沸点-143°C

収率-93.5%

d) コード番号CRL 40333の物質

7.1g(0.075モル)のクロル酢酸を20mlのエタノールに溶解した溶液を、15g(0.068モル)の前述の生成物と43g(0.15モル)の苛性ソーダ

粒を幼細の水に溶解した約 60 °C に維持した溶液に 30 分で注入した。この混合物を 2 時間還流温度に加熱し、エタノールを減圧下で駆逐し、残留物を希薄塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。得たる析出物を沪過し乾燥した。この生成物を高温のジイソプロピルエーテルで洗浄して精製し、水に不溶性の淡いピンク色の結晶状粉末 10.9 g を得た。

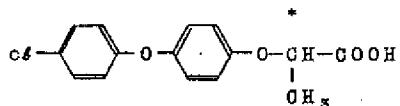
瞬間的融点 - 162 °C

a) 段階の収率 - 53 %

全体的収率 - 21.2 %

例 20

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸 (コード番号 ORL 40299)。



a) (±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

特開昭51-125228(13)
23.9 (0.1045モル) の p-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと 24.9 (0.1045モル) のナトリウムを 90 ml の無水エタノールに溶解したものの高温溶液中に、20.9 (0.115モル) の 2-ブロム-プロピオン酸エチルを 30 分で注入した後、混合物を 2 時間還流温度に加熱した。無機塩類を沪過により除去し、エタノールを減圧下で駆逐した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、溶液を水洗し、有機相を乾燥した碳酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の橙色の油状物 32.5 g を得た。

収率 - 97 %

b) コード番号 ORL 40299 の物質

前述の生成物 32.9 (0.10モル) と 8.49 (0.15モル) の苛性ソーダ粒とを 100 ml のエタノールと 5 ml の蒸留水に溶解した溶液を、2 時間還流温度に加熱した。エタノールを減圧下で駆逐し、残留物を氷中に取出した。得たる溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。得たる有機相を重炭酸カリウム溶

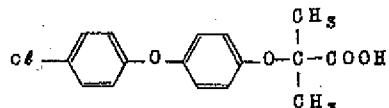
液を用いて抽出した。この水性相を濃塩酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、水に不溶性の白色粉末 6.9 g を単離した。

瞬間的融点 - 121 °C

b) 段階の収率 - 85.6 %

例 21

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-イソ酪酸 (別名 2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸。コード番号 ORL 40308)。



25.9 (0.1175モル) の p-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと 25.29 (0.07050モル) の苛性ソーダ粒を 15.2 ml (23.500モル) のアセトンに溶解した高温還流液中に、12.5 ml (0.1530モル) のクロロホルムを 30 分で注入した後、還流を 4 時間維持した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、

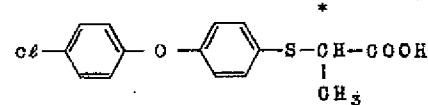
残留物を水中に取出し、得たる混合物を濃塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、次いで有機相を重炭酸カリウム溶液を用いて抽出した。水性相を濃塩酸を用いて酸性化して析出物を生成させ、これを沪過により単離した。この析出物を 2 回順次に晶出させシクロヘキサン中で木炭 (C_xA) で処理することにより、25.6 g の水に不溶性の淡黄色粉末を得た。

瞬間的融点 - 131 °C

収率 - 74 %

例 22

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)-プロピオン酸 (コード番号 ORL 40281)。



a) p-(p-クロルフェノキシ)-ニトロベンゼン

51.5g (0.400モル) の p - クロルフェノールと 72.9 (0.456モル) の p - クロルニトロベンゼンを初めのジメチルホルムアミドに溶解した約60°Cの微温溶液に、56g (0.400モル) の塩酸カリとよく碎いた精製銅を添加し、次いでこの混合物を5時間還流温度に加熱した。反応混合物を沪過して無機塩類を除去し、ジメチルホルムアミドを減圧留去した。残留物をメタノールからの晶出により精製し、黄ベージュ色の粉末 33.2g を得た。

瞬間的融点 - 73°C

収率 - 53.2%

b) p - (p - クロルフェノキシ) - アニリン

91.9 (0.364モル) の前述の生成物と 54.5g (0.090モル) のヒドラジンハイドレートとを約50°Cのメタノール900ml中に溶解した。この温度を維持し、ヒドラジンを分解するのに充分な量のラニーニッケルを少量づつ5時間で添加し、然る後混合物を還流温度に1時間加熱した。木炭 (OXA) の存在下で沪過することにより解離を除去した後、シクロヘキサンから晶出させることにより、60g ×

この油状物を4時間、38g (0.675モル) の苛性カリ粒を200mlの水に溶解した沸騰溶液で処理し、次いで6N-硫酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化し、5g の亜鉛粉末の存在下で再び4時間沸騰下で処理した。この混合物をNaOHを用いてアルカリ性とし、水性相をジエチルエーテルを用いて洗浄し、後者を酸性化することにより、43.85g の黄色粉末を得た。

瞬間的融点 - 55°C

収率 - 72.2%

d) (±) - 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエニルチオ] - プロピオン酸エチル

10g (0.0422モル) の前述の生成物と 1g (0.0422モル) のナトリウムとを初めの無水エタノールに溶解した溶液中に、約50°Cで10分間に、84g (0.464モル) の α - プロムプロピオン酸エチルを注入した。この混合物を還流温度に30分加熱し、無機塩類を沪過により除去し、エタノールを減圧下で留去した。残留物をジエチルエーテル中に取出し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナト

の淡いベージュ色の針状物を得た。

瞬間的融点 - 101°C

収率 - 75%

c) p - (p - クロルフェノキシ) - チオフェノール

54.4 (0.675モル) の12.5N-塩酸と37.5mlの水とから成る高温溶液中に、59.5g (0.270モル) の前述の生成物を一時に入れた。混合物を冷却し、22.6g (0.298モル) の硝酸ナトリウム (90%純度に在るよう溶解) を100mlの水に溶解した溶液を、0~5°Cで5分間で注入した。過剰の亜硝酸を少量の尿素 (尿素/濾紙に負の反応を示す) で中性化した。反応混合物を約-5°Cに保ち、1時間15分の間に小量部分づつ、56g (0.35モル) のエチルキサントゲン酸カリウムを60mlの水に溶解した約5°Cに保つた溶液中に添加した。然る後得たる油状懸濁液を1時間60°Cに加熱し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、溶液の留去後、90.2g の橙赤色の油状物を得た。

リウム上で乾燥し、木炭 (OXA) で処理した、溶液の蒸発後、水に不溶性の澄明な淡黄色の油状物 14.2g を得た。

収率 - 約100%

e) コード番号 CRL 40281の物質

14.2g (0.0422モル) の前述の生成物と 3.54g (0.0633モル) の苛性カリ粒とを20mlの水と10mlのエタノールとに溶解した溶液を、還流温度に2時間加熱した。エタノールを減圧下で留去し、反応混合物を水で希釈した。この溶液をコンゴ赤の色に酸性化し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。次いで得たる有機相を重炭酸カリウム溶液で抽出した。この水性相を過塩素酸を用いて酸性化した後、ジエチルエーテルを用いて抽出することにより、12.25g の淡黄色の粉末を単離した。12g のこの粉末を晶出とシクロヘキサン中の木炭 (OXA) 処理により精製し、水に不溶性の白色粉末 10g を得た。

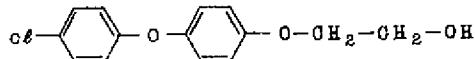
瞬間的融点 - 103°C

e段階の収率 - 83.9%

全体的収率 - 35.4%

例 23

2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)エタノール (コード番号 ORL 40293)。



15 g (0.068モル) の p-(p-クロルフェノキシ)-フェノールと 27.5 g (0.068モル) の苛性ソーダ粒とを粗粒の無水エタノール中に溶解した高濃度液中に、6.6 g (0.082モル) の 2-クロルエタノールを 5 分間で注入した。混合物を還流温度に 4 時間加熱し、無機塩類を汎過により除去し、エタノールを減圧下で駆逐した。反応混合物をジエチルエーテル中に取出した後、かくて得た有機相を 2 N-苛性ソーダ溶液と水で順次洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させ、ルタのペースト状結晶を得た。

この結晶の 10.5 g をジイソプロピルエーテルから晶出させて精製し、6.7 g の輝くような白色の小片を得た。

例 24

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-イソブチルメシレート (別名 2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピルメタンスルホネート)。コード番号 ORL 40312)。

10.4 g (0.0356モル) の 4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-イソブタノール (コード番号 ORL 40310) を 17.5 ml の無水ビリジンに溶解し 10°C に維持した溶液中に、4.1 g (0.0356モル) のメタンスルホニルクロリドを 5 分間で注入し、混合物を常温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を氷上に注ぎ、濃塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質を酢酸エチルを用いて抽出し、かくて得た有機相を水洗し、乾燥し、減圧下で蒸発乾固し、13.7 g の黄色粉末を得た。この粉末を晶出とジイソプロピルエーテル中の木炭 (OXA) での処理により精製し、水に不溶性の白色粉末 10.5 g を得た。

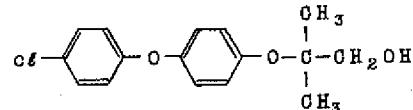
瞬間的融点 - 85°C

瞬間的融点 - 78°C

収率 - 39%

例 24

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-イソブタノール (別名 2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-1-プロピルエタノール。コード番号 ORL 40310)。



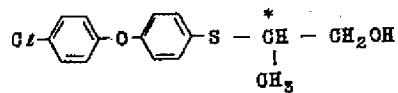
12.9 g (0.0392モル) の 4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-イソブチ酸 (コード番号 ORL 40308) を 180 ml の無水ジエチルエーテルと 2 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を、33.9 g (0.0883モル) の LiAlH₄ を 30 ml の無水ジエチルエーテルに溶解液中に 30 分間で注入した後、還流を 1.5 時間維持した。過剰の水素化物を酢酸エチルを用いて中性化し、この錯体を希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。有機相を傾漬し、水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥し、溶媒の蒸発後、水に不溶性の輝く黄色の油 11.5 g を得た。

収率 - 約 100%

収率 - 78.3%

例 25

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)-1-プロパン (コード番号 ORL 40282)。



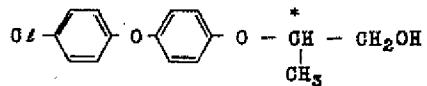
9 g (0.292モル) の (±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ)プロピオン酸 (コード番号 ORL 40281) を 75 ml の無水ジエチルエーテルと 2 ml の乾燥したテトラヒドロフランに溶解した溶液を、2.5 g (0.0656モル) の LiAlH₄ を 20 ml の無水ジエチルエーテル中に溶解した溶液中に、5 分間で注入した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、過剰の水素化物を酢酸エチルで中性化し、希薄塩酸溶液を用いて加水分解した。かくて得た有機相を水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、水に不溶性で黄色の輝きを

・有する無色の油状物 8.6 g を得た。

収率 - 約 100 %

例 27

(±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-1-プロパンール (コード番号 CRL #0300)。



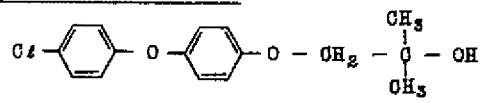
22.3 g (0.077 モル) の (±)-2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-1-プロパンール (コード番号 CRL #0399) を 150 mL の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を、6.6 g (0.173 モル) の LiAlH₄ を 2 mL の無水ジエチルエーテルに懸濁した懸濁液中に、1.5 時間で注入した。然る後還流を 1.5 時間維持し、過剰の水素化物を酢酸エチルを用いて中性化し、この錯体を希薄塩酸により加水分解した。有機相を横流し、水と希薄苛性ソーダ溶液を用いて順次洗浄し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、水に不溶性の白色結晶状物 21.4 g を得た。

融点 < 0 °C

収率 - 約 100 %

例 28

1-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-2-メチル-2-プロパンール (コード番号 CRL #0332)。



8.15 g (0.073 モル) の 1-クロル-2-メチル-2-プロパンールを 2 mL のエタノールに溶解した溶液を、13 g (0.068 モル) の p-(p-クロルフェノキシ)フェノールと 3 g (0.075 モル) の苛性ソーダ粒を 2 mL の水と 2 mL のエタノールに溶解した約 4 mL に維持した溶液中に、25 分間で注入した。混合物を還流温度に 2 時間加熱し、エタノールを減圧下で駆逐した。残留物をジエチルエーテルを用いて抽出し、乾燥し、溶液を蒸発させて、7.3 g の黄色油状物を得た。この油状物をシクロヘキサンと石油エーテルとの 1 : 2 容積比混合液から晶出させ、次いで 2 N - NaOH で洗浄する

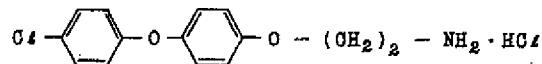
ことにより精製した。水に不溶性の白色粉末 4.9 g を得た。

純簡的融点 - 55 °C

収率 - 20.3 %

例 29

2-(4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ)-エチルアミンの塩酸塩 (コード番号 CRL #0317)。



a) 4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-アセトニトリル

3.78 g (0.0500 モル) のクロルアセトニトリルを 10 mL の無水エタノールに溶解した溶液を、1.04 g (0.0453 モル) のナトリウムと 10 g (0.0453 モル) の p-(p-クロルフェノキシ)-フェノールとを 2 mL の無水エタノールに溶解した溶液中に、20 分間で注入し、次いで混合物を還流温度に 2 時間加熱した。これを減圧下で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これを水と希薄苛

性ソーダ溶液で順次洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相から溶液を蒸発させて、12 g の橙色油状物を得た。この油状物を減圧蒸留により精製し、水に不溶性の透明な淡黄色の油状物 9.5 g を得た。

0.4 mmHg の圧力時の沸点 - 165 °C

収率 - 81 %

b) コード番号 CRL #0317 の物質

9.9 (0.0347 モル) の前述のニトリルを 2 mL の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を、3.3 g (0.0868 モル) の LiAlH₄ を 1 mL の無水ジエチルエーテルに懸濁した懸濁液中に、50 分間で注入した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、過剰の水素化物を酢酸エチルにより中性化し、この錯体を希薄苛性ソーダ溶液を用いて加水分解した。有機相を横流し、水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を蒸発させて、晶出性の透明な淡黄色の油状物 4.5 g を得た。

この生成物 4.5 g をジエチルエーテルに溶解し、塩酸のエーテル溶液を用いて処理した。得たる折

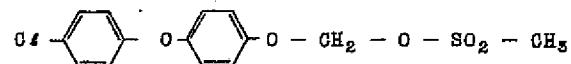
出物を、イソプロパノールとシクロヘキサンとの
1 : 1 容積比混合液中で晶出させ OXA 木炭で処理
することにより精製し水に可溶性のベージュ色の
粉末 2.9 g を得た。

瞬間的融点 - 215 °C

收率 - 67.9 %

例 30

2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - エチルメシレート



6.9 (0.0227 モル) の 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - 2 - エタノール (コード番号 ORL 40293) を 1/4 ml の ピリジンに溶解した溶液中に、約 10 °C で、 2.6 g (0.0227 モル) の メタンスルホニルクロリドを 5 分間で注入し、次いで混合物を常温で 1 時間放置した。然る後反応混合物を氷上に注ぎ、塩酸を用いてコンゴ赤の色に酸性化した。不溶解物質を酢酸エチルを用いて抽出し、得たる有機相を水洗し、乾燥。

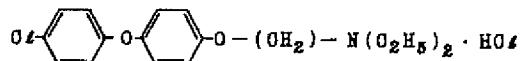
酢酸エチルの 1 : 3 容積比混合液からの晶出により精製し、白色小片状の塩酸塩 5.6 g を得た。これは 200 g / l まで水溶可溶性であつた。

瞬間的融点 - 141 °C

收率 - 77.5 %

例 31

N - N - ジエチル - 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - エチルアミンの塩酸塩 (コード番号 ORL 40330)。



13.2 g (0.075 モル) の 2 - (N , N - ジエチルアミノ) - 1 - クロルエタン塩酸塩を 30 ml の水に溶解した溶液を、 15 g (0.068 モル) の p - クロルフェノキシ - フエノールと 6.3 g (0.157 モル) の 過性ソーダ鉱を 20 ml の水と 20 ml のエタノールに溶解し約 60 °C に維持した溶液中に、 30 分間で注入した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、エタノールを減圧下で蒸発した。水性相をジエチルエーテルを用いて抽出し、得たる有機相を中性となる。

特開昭51-125228(17)

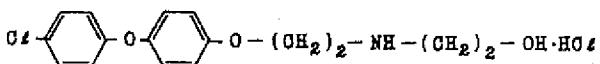
した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、 7.8 g の白色粉末を得た。

瞬間的融点 - 68 °C

收率 - 約 100 %

例 31

N - オキシエチル - 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - 1 - エチルアミンの塩酸塩 (コード番号 ORL 40295)。



前述の生成物 7.8 g (0.0227 モル) と 2 - アミノエタノール 13.8 g (0.0227 モル) との混合物を緩徐に 170 °C に加熱した。反応混合物を常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の白色粉末 6.55 g を得た。

瞬間的融点 - 98 °C

この生成物 6.5 g を酢酸エチル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、生成物をエタノールと

まで水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発乾固した。油状の残留物を塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、 2.9 g の白色粉末を得た。これを酢酸エチルから再晶出させてコード番号 ORL 40330 の物質 2.9 g を得た。

瞬間的融点 - 119 °C

收率 - 74.3 %

例 33

N - エタノール - 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - 2 - メチル - 1 - プロピルアミンの塩酸塩 (コード番号 ORL 40311)。

7.8 g (0.0386 モル) の ソジウムビス - (2 - メトキシ - エトキシ) - 水素化アルミニウムを 25 ml のベンゼンに溶解した溶液を、例 33 に記す如くして製造したコード番号 ORL 40309 の N - エタノール - 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - 2 - メチル - 1 - プロピオニアミド 2.8 g (0.0257 モル) を初めの無水ベンゼンに溶解した還流温度の溶液中に 10 分間で注入し、還流をさらに 10 分間維持した。この錯体を希薄酸性ソ

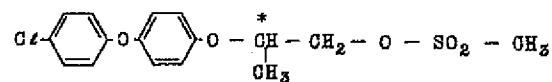
ダ溶液を用いて加水分解し、有機相を傾瀉し、水洗し、乾燥した。溶媒を蒸発させて橙色の油状物を得た。

この油状物を塩酸のジエチルエーテル溶液で処理し、得たる折出物を汎過により草履し、母液を蒸発させて未反応の出発物質アミドを回収した。折出物をさらに塩基に酸化させ、次いで塩酸で酸化させ、木炭(OXA)の存在下で酢酸エチルとエタノールの1:1混合液から晶出させることにより精製し、水に可溶性の白色粉末1.69を得た。

瞬間的融点-133°C

例 34

(±)-2-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ]-プロピルメシレート



例27に記した如くして製造したコード番号CRL40300の(±)-2-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ]-エチル19.3g(0.07モル)を35mlのピリジンに溶解した約10°Cの

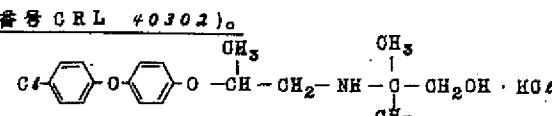
エーテルで抽出し、有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させた後、8.7gの淡黄色の油状物を得た。この油状物の8.4gを酢酸エチル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、次いで酢酸エチルと無水エタノールの7:2の容積比の混合液から晶出させることにより精製し、8.3gの白色小片を得た。これは水に200g/lまで可溶性であつた。

瞬間的融点-145°C

收率-86%

例 35

(±)-N-(β-オキシ-α,α-ジメチルエチル)-2-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ]-1-プロピルアミンの塩酸塩(コード番号CRL 40302)。



例34に記したメシレート13g(0.0365モル)と2-アミノ-2-メチル-1-プロパンノール32.5g(0.365モル)との混合物を緩徐に170°Cに加熱し

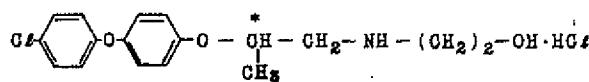
溶液中に、8.1g(0.07モル)のメタンスルホニルクロリドを注入した。反応混合物を常温で1時間かき混ぜ、氷上に注いだ。不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出し、得たる有機相を希薄塩酸で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させて、白色のペースト状残留物を得た。この残留物を石油エーテル中で固形化し、水に不溶性の白色粉末を得た。

融点86°C以下

收率-96.2%

例 36

(±)-N-(オキシエチル-2-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ]-1-プロピルアミンの塩酸塩(コード番号CRL 40301)。



例34に記したメシレート10g(0.025モル)と2-アミノエタノール17g(0.280モル)との混合物を緩徐に170°Cに加熱した。反応混合物を常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチル

物質

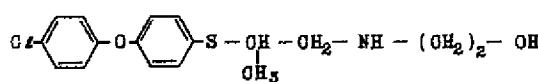
た。反応常温に戻し、水中に取出した。不溶解物質をジエチルエーテルで抽出し、得たる有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、12.7gの透明な淡黄色の油状物を得た。この油状物12gを塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、この生成物を酢酸エチルからの晶出により精製し、白色粉末11.2gを得た。これは水に200g/lまで可溶性であつた。

瞬間的融点-125°C

收率-84.2%

例 37

(±)-N-(オキシエチル-2-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ]-1-プロピルアミン(コード番号CRL 40283)。



b) 2-クロル-1-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェニルチオ]-1-プロパン

例26に記した如くして製造したコード番号CRL 40282の(±)-2-[4-(4-クロルフェノキ

シ) - フエニルチオ) - 1 - プロパンール 8.9 (0.0271 モル) を 0.5 ml のビリジンと 30 ml の無水ベンゼンに溶解した溶液中に、2.35 ml (0.0326 モル) の塩化チオニルを 7 分間で注入した。反応混合物を還流温度に 1 時間加熱し、水洗し、重炭酸カリウム溶液で洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、水に不溶性の澄明な淡黄色の油状物 8.05 g を得た。

收率 - 93%

b) コード番号 CRL 40283 の物質

前述の生成物 7.95 g (0.0254 モル) と 2 - アミノエタノール 7.75 g (0.1270 モル) との混合物を、1 時間で漸次 170°C に加熱した。反応混合物をジエチルエーテルを用いて取出し、これを水洗した。水性相を希薄塩酸溶液で抽出し、両相間の不溶性油状物は単離し、水中に取出し、炭酸カリウムの存在下でジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、GXA 木炭で処理し、溶媒を蒸発させ、7.8 g の黄色油状物を得た。この油状物物の 6.8 をさらに塩基 /

收率 - 93.5%

b) コード番号 CRL 40309 の物質

12 g (0.0369 モル) の前述の生成物を 20 ml の無水ベンゼンに溶解した溶液を、11.3 g (0.1580 モル) のエタノールアミンを 30 ml の無水ベンゼンに溶解した 20~30°C の緩衝液中に、15 分間で注入した。反応混合物を還流温度に 1 時間加熱し、次いで水、希薄苛性ソーダ溶液及び希薄塩酸溶液で順次に洗浄した。乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、沪過し、溶媒を有機相から蒸発させ、橙赤色の結晶状物を得た。これをジイソプロピルエーテル中で晶出させ、GXA 木炭を用いて処理して精製し、水に不溶性の淡黄色粉末 10.25 g を得た。

昇温的融点 - 77°C

b) 段階の收率 - 79.5%

全体的收率 - 76%

例 38

N - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ - アセトアミドの塩酸塩 (コード番号 CRL 40309)。

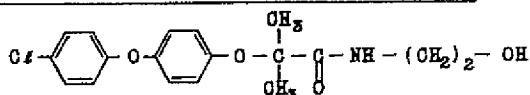
塩酸化により精製し、淡黄色の油状物 5.75 g を得た。これは pH 3~7 の水性塩酸溶液に可溶性であった。

b) 段階の收率 - 87.2%

全体的收率 - 83%

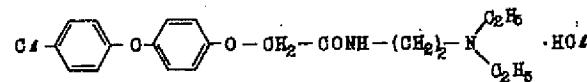
例 38

N - オキシエチル - 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - 2 - メチル - プロピオニアミド (コード番号 CRL 40309)。



a) 2 - [4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ] - メチル - プロピオニル クロリド

例 21 に記した如くして製造したコード番号 CRL 40308 の 4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ - イソブチル酸 12 g (0.0329 モル) と 塩化チオニル 14.15 ml (0.1960 モル) との混合物を、還流温度に 30 分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出し、溶液を GXA 木炭の存在下で沪過し、減圧下で溶媒を留去し、赤茶色の油状物 12.5 g を得た。



a) 4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ - アセチルクロリド

例 19 に記した如くして製造したコード番号 CRL 40333 の 4 - (4 - クロルフェノキシ) - フエノキシ - 酢酸 8.3 g (0.0298 モル) と 10.8 ml (0.1500 モル) の塩化チオニルとの混合物を、還流温度に 30 分間加熱した。反応混合物をベンゼン中に取出し、溶液を減圧下で蒸発乾固し、8.7 g のベージュ色の粉末を得た。

昇温的融点 - 64°C

收率 - 98.3%

b) コード番号 CRL 40334 の物質

8.5 g (0.0286 モル) の前述の生成物を 20 ml の無水ベンゼンに溶解した溶液を、16.6 g (0.1430 モル) の N, N - ジエチル - エチレンジアミンを 30 ml の無水ベンゼンに溶解した 20~30°C の溶液中に 15 分間で注入した。反応混合物を還流温度に 30 分間加熱し、次いで水洗した。乾燥し、有機相から

溶媒を蒸発させた後、 10.75 g の橙色の油状物を得た。

この油状物の 9.5 g をジイソプロピルエーテル中に取出し、塩酸のエーテル溶液で処理し、得たる析出物を酢酸エチルからの晶出により精製し、水に可溶性の僅かにベージュ色の粉末 9.5 g を得た。

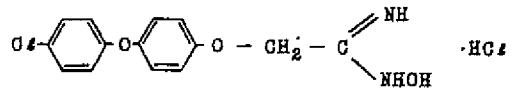
瞬間的融点 - 120°C

b)段階の收率 - 94.5%

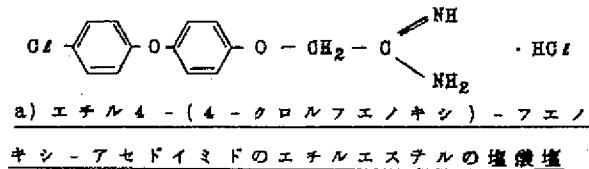
全体的收率 - 93%

例 40

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-アセトアミドオキシムの塩酸塩(コード番号 ORL 40337)。



5.37 g (0.0772 モル) のヒドロキシルアミン塩酸塩と 7.72 g (0.0772 モル) の重炭酸カリウムを 50 mL の水中に懸濁した懸濁物を、例 29a) に記した如くして製造した $4-(4\text{-クロルフェノキシ})$



例 29a) に記したようにして製造した $4-(4\text{-クロルフェノキシ})$ -フェノキシ-アセトニトリル 15 g (0.0578 モル) と 3.7 mL (0.0637 モル) の無水エタノールを 75 mL の無水ジエチルエーテルに溶解した溶液を約 -5°C に保ち、乾燥した塩化水素ガスの流れを 2 時間通した。然る後反応混合物を 2 時間約 2°C に保ち、次いで 19.25 g の白色粉末を沪過により単離した。

瞬間的融点 - 約 148°C

收率 - 97.5%

b) コード番号 ORL 40338 の物質

10 g (0.0292 モル) の前述の生成物を 100 mL の無水エタノールに溶解した約 10°C の溶液中に、 NH_3 の流れを 1 時間通した。反応混合物を常温で 4 時間かき混ぜ、次いで減圧下で蒸発乾固した。残留物をジエチルエーテルで洗浄して精製した後、

- フエノキシ-アセトニトリル 10 g (0.0383 モル) を 50 mL のエタノール中に懸濁した懸濁液に、全量を一時に添加した。混合物を還流温度に 1 時間加熱し、エタノールを駆逐し、残留物を水中に取出し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。有機相を水洗し、乾燥した硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、得たる残留物を高温のジイソプロピルエーテルで洗浄して精製し、輝く白色の針状物 10 g を得た。

瞬間的融点 - 99°C

この生成物 9.5 g を塩酸のジエチルエーテル溶液中で処理し、イソプロパノールから晶出させることにより精製して、水に部分的に可溶の白色粉末 10.15 g を得た。

瞬間的融点 - 148°C

收率 - 85%

例 41

4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ-アセトアミジン塩酸塩(コード番号 ORL 40338)。

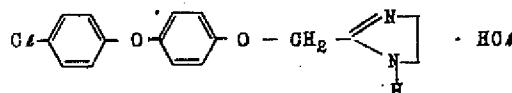
8.55 g の白色粉末を得た。この粉末の 7.55 g をイソプロパノール中の晶出と OXA 木炭を用いる処理により再び精製し、水に可溶性の白色生成物 6.05 g を得た。

瞬間的融点 - 166°C

b)段階の收率 - 75.5%

例 42

2-[4-(4-クロルフェノキシ)-フェノキシ]-メチル-4²-イミダゾリン塩酸塩(コード番号 ORL 40322)



6 g (0.0175 モル) の例 41a) の生成物と 1.25 mL (0.0184 モル) のエチレンジアミンとを 50 mL の無水エタノール中に溶解した溶液を、還流温度に 2 時間半加熱した。エタノールを減圧下で駆逐し、残留物を希薄苛性ソーダ溶液中に取出し、不溶解物質をジエチルエーテルを用いて抽出した。溶媒の蒸発後に得た生成物をジイソプロピルエーテルによる洗浄により精製し、水に不溶性の白色粉末

コード番号 CRL #0246 のものである。

ナナを得た。

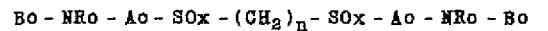
瞬間的融点 - 117°C

この粉末 3.8 g を酢酸エチルで塩酸のエーテル溶液を用いて処理し、熱水に可溶性の白色粉末 3.8 g を得た。

瞬間的融点 - 166°C

收率 - 80.5%

以下の例は次の一般式



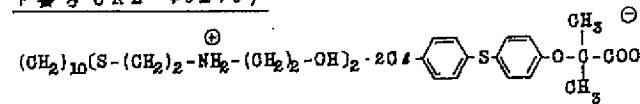
で表わされるビス - ((N-オキシアルキル) - アミノ - アルキルチオ) - アルカン類に属する遊離塩基と I 式 (R = COOH) の酸から、a) 酸との付加塩 (例 43 ~ 45 と例 47 ~ 48 とを比較) と、b) エステル (例 46 を比較) との反応を説明する。

さらに説明すると、使用した酸は、例 43 と 45 には例 17 に記したコード番号 CRL #0201 のもの、例 44 には例 3 に記したコード番号 CRL #0239 のもの、例 45 には例 6 に記したコード番号 CRL #0248 のもの、例 47 には例 18 に記したコード番号 CRL #0202 のもの、例 48 には例 5 に記した

例 43 ~ 48 に用いた遊離塩基は 6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオールであり、これは二塩酸塩の形でコード番号 LL 1770 と命名された。

例 43

6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオールのジ - p - (p - クロルフェニル - チオ) - フエノキシ - イソブチレート (コード番号 CRL #0240)



6.43 g (0.02 モル) の p - (p - クロルフェニルチオ) - フエノキシ - イソブチレートを 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、3.8 g (0.01 モル) の 6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオール (コード番号 LL 1770 の遊離塩基) を 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜ、次いで溶液を減圧留去した。残留物をアセ

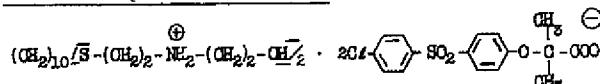
トニトリルで洗浄して、水に不溶性であるがアルコールに可溶性の淡いベージュ色の粉末 8.7 g を得た。

瞬間的融点 - 75°C

收率 - 82%

例 44

6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオールのジ - p - (p - クロルフェニルスルホニル) フエノキシ - イソブチレート (コード番号 CRL #0241)。



6.6 g (0.0186 モル) の p - (p - クロル - フエニルスルホニル) - フエノキシ - イソブチレートを 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、3.54 g (0.0093 モル) の 6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオールを 25 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。混合物を常温で 2 時間かき混ぜ、次いで溶液を減圧下で留去した。残留物をアセトニトリルで洗浄した

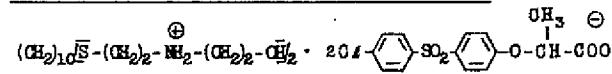
後、水に不溶性で高温アルコールに可溶性の淡いピンク色の粉末 9.9 g を得た。

瞬間的融点 - 137°C

收率 - 98%

例 45

6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオールのジ - (±) - 2 - (p - (p - クロルフェニルスルホニル) - フエノキシ) - ブロビオネット (コード番号 CRL #0249)



5.10 g (0.0150 モル) の (±) - 2 - (p - (p - クロルフェニルスルホニル) - フエノキシ) - ブロビオネットを 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液を、2.84 g (0.0075 モル) の 6 , 17 - ジチア - 3 , 20 - ジアザ - 1 , 22 - ドコサンジオール (コード番号 LL 1770 の遊離塩基) を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液に注入した。反応体を密閉状態に 15 分置いた後、溶液を減圧下で留去した。次いで結晶状残留物をアセトニトリ

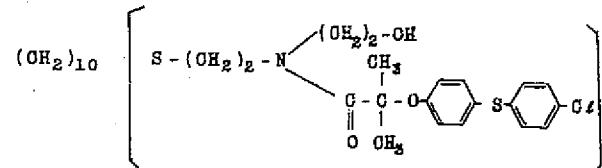
ルを用いて洗浄し、水とアルコールに不溶性の白色粉末7.8gを得た。

瞬间的融效 - 149 ~ 150 °C

收 率 - 98.3%

隋 46

3, 20 - ジ (p - (p - クロルアエニルチオ)
フェノキシ - イソブチリル) - 6, 17 - ジチア -
3, 20 - ジアザ - 1, 22 - ドコサンジオール (
コード番号 CRL 40254)



a) P - (P - クロルアエニルチオ) - フエノキシ - イソブチリル クロリド

15.9 (0.0465 モル) の p - (p - クロルフェニルチオ) フエノキシ - イソブチ酸と 16.75 ml (0.2320 モル) の 塩化チオニルとの混合物を 遷流温度に 10 分間 加熱した。反応混合物を ベンゼン中に 取出し

特開昭51-125228(22)
た後、溶液を木炭の存在下で渾過し、溶液を蒸発させて、橙色の油状物14.9を得た。

收 率 - 100 %

b) コード番号 CRL 40254 の 物質

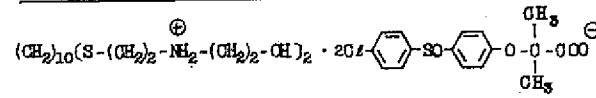
前述した如くして得た酸クロリド 17 g (0.050 モル) を 50 mL のクロロホルムに溶解した溶液を、9.5 g (0.025 モル) の 6, 17-ジア -3, 20-ジアザ -1, 22-ドコサンジオール (コード番号 LL-1770 の遊離塩基) と 5 g (0.050 モル) のトリエチリアミンを 75 mL のクロロホルム中に懸濁した 0 °C の懸濁液中に 5 分間で注入した。反応混合物を常温で一夜放置後、水、希薄塩酸溶液及び重炭酸カリウム溶液を用いて順次に洗浄し、次いで溶液を減圧下で蒸発させ、濃厚な橙色の油状物 23 g を得た。この油状物の 15 g をシリカガルム上でクロマトグラフィ処理して精製し、水に不溶性の透明な橙色の油状物 7.7 g を得た。

全体的收率一倍多

51 47

6, 17 - ジチャ - 3, 20 - ジアザ - 1, 22 -

ドコサンジオールのジ- (4- (4-クロルスル
フェニル) - フエノキシ-イソブチレート (コ-
ド番号 CRL-40242)



6.77 g (0.02 モル) のコード番号 ORL 40202 の物質を 25 mL のエタノールに溶解した高温溶液を、3.89 (0.01 モル) の 6, 17-ジチア-3, 20-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールを 25 mL のエタノールに溶解した高温溶液に注入した。混合物を常温で 30 分間かき廻せ、次いで溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をジイソプロピルエーテル中で固形化した後、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末 10.4 g を得た。

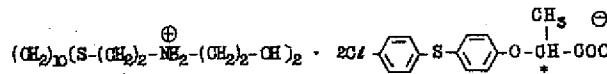
瞬間的最高溫度約 55°C

收 率 = 95.5%

例 43

6, 17 - ジチア - 3, 20 - ジアザ - 1, 22 -
ドコサンジオールのジ - (±) - (2 - (4 - クロル
フェニルチオ) フエノキシ) - ブロビオキート (コ

— 下番号 CRL 40247)



4.62 g (0.015モル) のコード番号 CRL 40246 の
物質を 20 ml の無水エタノールに溶解した高温溶液
を、2.84 g (0.0075モル) の 6, 17-ジチア-3, 20
-ジアザ-1, 22-ドコサンジオールを 20 ml の無水
エタノールに溶解した高温溶液中に注入した。¹⁹⁷ 反応
体を接触状態に 15 分間置いた後、溶液を減圧下で
蒸発させた。次いで残留物をアセトニトリル中で固形化
し、水に不溶性でアルコールに可溶性の白色粉末
を 7.2 g を得た。

瞬间的凝点 - 约 70°C

收 率 - 96.5 %

一方では脂質不全的 (nypolipidaemic) 諸性質及びコレステロール不全的 (hypo-cholesterolaemic) 諸性質に關し、他方では抗凝集的諸性質に關し、行なつた薬理学的試験結果を要約して次に記す。

次記の種々なウイスター ラットのバツチを研究することにより、脂質不全的作用とコレステロール不全的作用を示した。

A. 通常の食餌 (抑制率カ - 100%) を食べるラットのバツチ。

B. 高脂質の食餌 (抑制率 - 0%) を食べるラットのバツチ。

C. 高脂質の食餌 B と共に脂血症正常化作用を有する参考製品即ちリバプロン (2-(p-クロルフェノキシ)-2-メチル-プロピオニ酸エチル) 0.1%/kg を毎日処方して食べるラットのバツチ。

D. 高脂質の食餌 B と共に脂血症正常化作用を有する他の製品即ちコード番号 LL1558 の物質 (1, 10-ビス-(2-オキシエチル-チオ)-デカン) 0.1%/kg を毎日処方して食べるラットのバツチ。

抗凝集剤として IAM の ADP と、コラーゲン及び $\frac{1}{10}$ 倍希釈した酢酸とを用い、雄のウイスター ラットの血に対する若干の製品の抗凝集作用の結果を、後の第 3 表に示す。

第 2 表

食餌と製品は経口投与	全脂質		全コレステロール	
	g/1	抑制率 %	g/1	抑制率 %
通常食餌	3.05	100	0.81	100
高脂質食餌	11.6	0	4.62	0
高脂質食餌 + リバプロン 0.1%/kg を毎日処方	10.4	14	4.18	11
高脂質食餌 + コード番号 LL1558 の製品 0.1%/kg を毎日処方	7	54	2.22	63
高脂質食餌 + コード番号 CRL40201 の製品 0.025%/kg を毎日処方	7.7	45	2.8	48
高脂質食餌 + コード番号 CRL40201 の製品 0.010%/kg を毎日処方	9	30	3.28	35
高脂質食餌 + コード番号 CRL40202 の製品 0.025%/kg を毎日処方	7.05	63	2.38	59
高脂質食餌 + コード番号 CRL40202 の製品 0.010%/kg を毎日処方	9.28	27	3.64	26

特開昭51-125228(23)
E. 高脂質の食餌 B と共に 10 mg/kg 及び 25 mg/kg 及び必要な場合にはさらに多量の処方量を食べるラットのバツチ。

次記のものにより誘起された血小板の凝集の曲線を特徴づけるパラメーターを研究することにより、抗凝集作用を示した。

a) コラーゲンによるとき

凝集の抑制 (これは透過率 % に相当する)、潜伏期間及び速度を研究。

b) ADP によるとき

凝集の抑制即ち透過率 % を研究。

脂質不全的作用及びコレステロール不全的作用に関するコード番号 CRL40201 の例 A の製品とコード番号 CRL40202 の例 B の製品の試験結果を次の第 2 表に示す。

同表はこれ等の製品は、0.025%/kg の処方量でも参考の 2 製品の 0.1%/kg の処方量に匹敵する活性を夫々有する為、脂質不全及びコレステロール不全に対する強めて活性な薬剤であることを示している。

製品は下記で製造	コード番号	経口処方量 (mg/kg)	潜伏期間 (H)	凝集の変化		ADP 透過率
				コラーゲン	速 度	
2 CRL40238	100	4	18%	-52%	-47%	-46%
7 URL40261	200	4	23%	-21%	-5%	-4%
10 CRL40271	100	4	11%	-60%	-25%	-26%
11 CRL40272	100	4	16%	-7%	0%	-20%
12 CRL40274	100	4	5%	0%	-3%	-20%
14 CRL40276	100	4	25%	-13%	-31%	-20%

第3表の結果は、試験した製品が抗凝集剤であり、その中でも興味有る製品はコード番号CRL40238(例2)、CRL40276(例14)及び特にCRL40271(例10)であり、これがラットに0.19mgの処方量で抗凝集作用以外に脂質不全的作用(全脂質:抑制率35%)とコレステロール不全的作用(コレステロール:抑制率54%)とを発揮することを示す。

本発明の他の製品の抗凝集試験の結果と、脂質不全的作用とコレステロール不全的作用の試験結果とを、次の第4表に示す。表中の記号は次のものと示す。

- 活性ナシ
- ± かなりの活性
- ++ 強い活性
- +++ 極めて強い活性

第4表

製品番号 下記 の例で製造 された製品	製品コード番号	ラットへの毎日の試験的 経口投与量	抗凝集的 作用	脂質不全的作用及びコレステ ロール不全的作用	
				試験せず	全 脂 質 : -4.0%
8 CRL40253	4日間 1.0mg/kg		コレステロール : -4.0%	全 脂 質 : -4.0%	
18 CRL40333	4日間 1.00mg/kg	++	コレステロール : -24%	全 脂 質 : -24%	
23 CRL40293	3日間 5.0mg/kg	++(a)	コレステロール : -20%	全 脂 質 : -4.0%	
24 CRL40310	4日間 1.00mg/kg	-	コレステロール : -20%	全 脂 質 : -20%	
25 CRL40312	4日間 1.00mg/kg	+	コレステロール : -32%	全 脂 質 : -32%	
26 CRL40282	4日間 1.00mg/kg	+	-	-	
27 CRL40300	4日間 1.00mg/kg	+	-	-	
28 CRL40332	4日間 1.00mg/kg	+	-	-	
29 CRL40317	4日間 1.00mg/kg	+	コレステロール : -37%	全 脂 質 : -37%	
31 CRL40295	4日間 1.00mg/kg	+++	コレステロール : -58%	全 脂 質 : -19%	
31 CRL40295	4日間 2.00mg/kg	+++	コレステロール : -52%	全 脂 質 : -28%	
32 CRL40330	4日間 1.00mg/kg	+	コレステロール : -57%	全 脂 質 : -15%	
37 CRL40283	4日間 2.00mg/kg	*	試験せず	全 脂 質 : -17%	
39 CRL40334	4日間 1.00mg/kg	+++	コレステロール : -17%	全 脂 質 : -17%	
42 CRL40322	4日間 1.00mg/kg	+	-	-	

注403日間1日当たり100mg/kgの処方量では+++

コード番号 CRL40293(例23)の物質を用いて行なつた他の薬理学的試験の結果を次に記す。

毒 性

雌のマウスに対する経口投与時の LD-50 値は 2050mg/kg であつた。雄のラットに対する経口投与時の LD-50 値は 600mg/kg より大であつた。

さらにコード番号 CRL40293 の製品は充分に許容される物質であることを見出した。1匹チ 3 匹の絶食したラットにこの製品 1g/kg を咽喉から投与し、投与後 8 時間目にこのラットを殺して検査したところ、胃及び十二指腸には潰瘍又は炎症は全く生じていなかつた。

心臓血管系の活性

3 匹の麻酔した犬をこの試験に用いた。製品はガム液のような懸濁液として十二指腸内へ投与した。

胸腔を開じ自発呼吸する 2 匹の犬に、コード番号 CRL40293 の製品を 100mg/kg 投与し、1.5 ~ 2 時間後 200mg/kg を投与した。2 時間の観察の間に、動脈血圧、脈博、左心室圧力、dp/dt、脊椎と股

の動脈流速及び呼吸数等のパラメーターの測定値には変化が生じなかつた。

胸腔を開いた 1 匹の犬にコード番号 CRL40293 の製品を 100mg/kg 投与し、1 時間後 200mg/kg 投与した。2 時間の観察の間に、動脈血圧、脈博、左心室圧力、dp/dt、大動脈流速、左心室の作動、冠状動脈流速等のパラメーターの測定値には変化が生じなかつた。

これ等の動物においてはノルアドレナリン、アセチルコリン、タイラミン、DMPP、ヒスタミン又はセロトニンの注射の効果は不变であり、同様のことが頸動脈の閉塞の効果と迷走神経の中央末端及び周辺末端の刺激効果についても言えた。

この製品は第 4 表に示すように 50mg/kg を経口投与した場合、良好な脂質不全的及びコレステロール不全的活性を有する。さらに 10mg/kg を毎日経口投与した場合、3 ~ 4 日の投与後の全脂質とコレステロールの減少は 20% であつた。

臨床試験はこれ等の薬理学的試験を確認することを可能とした。即ち、人に対し、コード番号

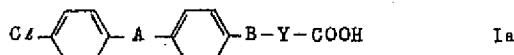
CRL40293(例23)の製品をゼラチンで被覆した有効成分 400mg を含有する小粒の形で、1 日 2 回毎回 2 粒づつの割合で投与したところ、循環系病気特に脂質異常の治療に良好な結果を示した。

250 ~ 500mg の活性成分を含有する錠剤の形のコード番号 CRL40317(例24)の製品とコード番号 CRL40295 の製品を、人に心臓血管の偶発事故の防止の為に投与したところ、充分に許容され、特に冠状動脈不全の治療のときに許容された。

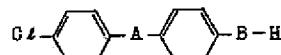
コード番号 CRL40271(例10)の製品は、200 ~ 400mg の活性成分を含有する小粒をゼラチンで被覆したものを毎日 1 ~ 2 粒投与した場合、人に対し充分に許容され、また循環系病気の治療に有効であつた。

本発明の実施に当つては以下の諸項を実施上の条件とすることができる。

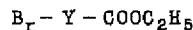
(1) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は SO₂ を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は CH₂, OH(CH₃) 又は C(CH₃)₂ を示す) で表わされる化合物及び有機塩基とのその付加塩を製造する為特許請求の範囲第 1 項記載の方法を実施するにあたり、次の一般式

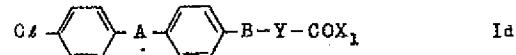


(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す) で表わされる化合物を、次の一般式



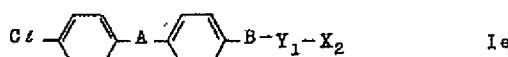
(式中の Y は前述したと同じものを示す) で表わされる異素化合物と反応させ、得たるエステルを加水分解すること。

(2) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は SO₂ を示し、B は O を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、Y は CH₂, OH(CH₃) 又は C(CH₃)₂ を示し、X₁ は NH₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂N(CH₃)₂ 又は

・ $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ を示し、又は X_1 は次の一般式
 $\text{Bo}-\text{NRo}-\text{Ao}-\text{So}_x-(\text{CH}_2)_n-\text{So}_x-\text{Ao}-\text{NRo}-\text{Bo}$
(ただし、 Bo は $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ のオキシアルキル又は
 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ のジオキシアルキルを示し、 Ao は $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$
アルキレンを示し、 Ro は H、アルキル、アシル
又は Bo を示し、 x は 0, 1 又は 2 を示す) で表わ
されるビス・〔(N-オキシアルキル)-アミノ
-アルキルチオ〕-アルカンから生成するアミド
基を示す) で表わされる化合物及びその酸付加塩
(Ia 式で X_1 が $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 又は $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$
 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ を示す場合) を製造する為特許請求の範
囲第 / 項記載の方法を実施するにあたり、前記第
(1) 項記載の方法により得た酸をその酸塩化物とし
て、一般式 HX_1 (ただし X_1 は上述したと同じものを示す) で表わされるアミンと反応させること。
(3) 次の一般式



(式中の A は O, S, SO 又は SO_2 を示し、B は O
を示し又は B は A が O を示す場合には S を示し、

6. 添附書類の目録

- (1) 明細書 1通
- (2) 図面 1図
- (3) 願書副本 1通
- (4) 委任状 1通 (原本及訳文)
- (5) 優先権証明書 3通 (原本及訳文) (追補)

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

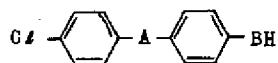
住所 フランス国75016 パリ リュ ド ラルボニエ
氏名 ルイ ラフオン

(2) 代理人

居所 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号
霞山ビルディング7階 電話(581)2241番(代表)
(7205) 氏名 井理士 杉村興作

特開昭51-125228(26)

・ Y は CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$, CH_2CH
 (CH_3) 又は $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ を示し、 X_2 は NH_2 ,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 又は $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ を示す) で表わされる
アミン及びその酸付加塩を製造する為特許請求の
範囲第 / 項記載の方法を実施するにあたり、次の
一般式



(式中の A 及び B は前述したと同じものを示す)
で表わされるジフェニル誘導体を、次の一般式
 $\text{Cl}-\text{Y}_1-\text{X}_2$
(式中の Y_1 及び X_2 は前述したと同じものを示す)
で表わされるクロルアルキルアミンと反応させること。

手続補正書

昭和 50 年 11 月 4 日

特許庁長官 柴野 壽 廉 英 雄 殿

1. 事件の表示

昭和 50 年 特許第 117347 号

2. 発明の名称

ジアリール化合物の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ラボラトワール・エル・ラフオン

4. 代理人 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号
後山ビルディング7階 7階
電話(581)2241番(代表)

(5925) 代理士 杉村 晓秀
外 1名

5. 補正の対象 請書中優先権主張の欄

6. 補正の内容 (別紙の通り)

優先権主張の欄の出願番号第 1587/74 号を
第 1587/75 号に訂正します。

収入

印紙

(54,000)

優先権主張		
英	国 1974年9月30日第	42387/74号
英	国 1975年1月14日第	1587/75号
フランス	国 1975年1月24日第	7502507号

(訂正)特許願(D) (特許法第38条ただし書)
(の規定による特許出願)

昭和49年9月30日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称

カゴウツ センソホウホウ
ジアリール化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

3. 発明者

住所 フランス国75016 パリ アベニュ ド ラ
レブリック76
氏名 ピクトル・ラフオン

4. 特許出願人

住所 フランス国94700 メゾン-アルフォール リュ
ジヨルジュ メドリク
名称 ラボラトワール・エル・ラフオン
代表者 ルイ・ラフオン
国籍 フランス國

5. 代理人

居所 千100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号
霞山ビルディング7階 電話(581)2241番(代表)
(5925) 氏名 弁理士 杉村 晓秀

(ほか1名)

府内整理番号 7043 44 5921 44
7043 44 6617 44
7043 44 6617 44
7043 44 6617 44
7043 44 5921 44

特開昭51-125228(27)

6. 添附書類の目録

- (1) 明細書 1通
- (2) 図面 1通
- (3) 類書副本 1通
- (4) 委任状 1通(原本及訳文)
- (5) 優先権証明書 1通(原本及訳文)(追補)

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

- (1) 発明者
住所 フランス国75016 パリ リュ ド ラルボニエ
- 氏名 ルイ・ラフオン

(2) 代理人

居所 千100 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号
霞山ビルディング7階 電話(581)2241番(代表)

(2205) 氏名 弁理士 杉村 興作

府内整理番号

52日本分類

30 G126.15
30 G126.2
30 G127.1
30 G128.1
30 G133.21
30 G133.311
30 G133.4
30 G133.6
30 H322.3
30 H43

C07C143 68
C07C147 10
C07C147 107
C07C147 12
C07C147 14
C07D233 22
C07D295 08
C07D295 10//
A61K 31 09
A61K 31 10
A61K 31 13
A61K 31 155
A61K 31 16
A61K 31 19

51 Int.C1²

52日本分類

51 Int.C1²

A61K 31 215
A61K 31 416

